

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 751 966

②1 N° d'enregistrement national : 96 09741

⑤1 Int Cl⁶ : C 07 D 403/04, C 07 D 401/04, 209:10, A 61 K 31/40,
31/44 // (C 07 D 403/04, 209:10, 213:53) (C 07 D 401/04,
209:10, 333:20)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 01.08.96.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 06.02.98 Bulletin 98/06.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : LABORATOIRES UPSA SOCIETE
PAR ACTIONS SIMPLIFIEE — FR.

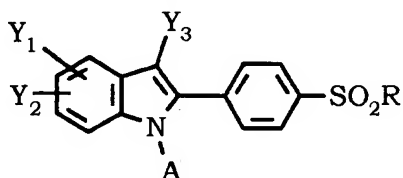
⑦2 Inventeur(s) : GUNGOR TIMUR et TEULON JEAN
MARIE CHARLES.

⑦3 Titulaire(s) : .

⑦4 Mandataire : CABINET BEAU DE LOMENIE.

⑤4 NOUVEAUX DERIVES 1,2-DIARYLINDOLES, LEURS PROCEDES DE PREPARATION, ET LEURS
UTILISATIONS EN THERAPEUTIQUE.

⑤7 La présente invention concerne les dérivés de for-
mule:



et leur utilisation en thérapeutique notamment comme
médicaments à propriétés anti-inflammatoires et antalg-
iques.

FR 2 751 966 - A1



Nouveaux dérivés 1,2-diarylindoles, leurs procédés de préparation et leurs utilisations en thérapeutique

La présente invention concerne en tant que produits nouveaux, les dérivés
5 1,2-diarylindoles de formule générale (I).

Une des voies de biotransformation de l'acide arachidonique est la voie de la cyclooxygénase ; elle permet la transformation de l'acide arachidonique en PGG2 puis en PGH2. Des travaux récents sur le clonage et le séquençage de la cyclooxygénase ont permis de mettre en évidence chez plusieurs espèces et chez
10 l'homme en particulier, deux isoenzymes la cyclooxygénase-1 (COX-1) et la cyclooxygénase 2 (COX-2). La première est une enzyme constitutive, exprimée dans la plupart des tissus, alors que la seconde qui est exprimée dans quelques tissus comme le cerveau, est inductible dans la plupart des tissus par de nombreux produits, en particulier par les cytokines et les médiateurs produits au cours de la
15 réaction inflammatoire. Chaque enzyme joue un rôle différent et l'inhibition de COX-1 ou de COX-2 va provoquer des conséquences qui ne sont pas identiques . L'inhibition de COX-1 provoquera une diminution des prostaglandines participant à l'homéostasie ce qui peut entraîner des effets secondaires . L'inhibition de COX-2 provoquera une diminution des prostaglandines produites en situation
20 d'inflammation. Ainsi l'inhibition sélective de COX-2 permet d'obtenir un agent antiinflammatoire bien toléré.

Les composés de l'invention permettent d'obtenir cette inhibition sélective. En conséquence, les composés en question présentent un profil pharmacologique très intéressant dans la mesure où ils sont doués de propriétés
25 anti-inflammatoires et antalgiques tout en étant remarquablement bien tolérés notamment au niveau gastrique. Ils seront particulièrement indiqués pour le traitement des phénomènes inflammatoires et pour le traitement de la douleur.

On peut citer par exemple, leur utilisation dans le traitement de l'arthrite, notamment l'arthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, l'arthrite de la goutte,
30 l'ostéoarthrite, l'arthrite juvénile, les maladies auto immunes, le lupus

érythémateux. Ils seront également indiqués pour le traitement de l'asthme bronchique, des dysménorrhées, des tendinites, des bursites, des inflammations dermatologiques telles que le psoriasis, l'eczéma, les brûlures, les dermatites. Ils peuvent également être utilisés pour le traitement des inflammations gastro

5

intestinales, la maladie de Crohn, les gastrites, les colites ulcéraives. Leurs propriétés antalgiques permettent en outre leur utilisation dans tous les symptômes douloureux notamment dans le traitement des algies musculaires, articulaires ou nerveuses, des douleurs dentaires, des zones et des migraines, dans le traitement des affections rhumatismales, des douleurs d'origine cancéreuse,

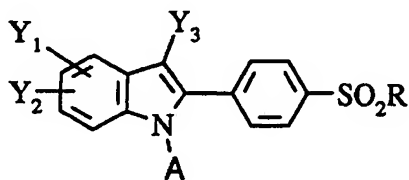
10

mais aussi à titre de traitements complémentaires dans les états infectieux et fébriles.

La présente invention concerne également le procédé de préparation des dits produits et leurs applications en thérapeutique.

Ces dérivés 1,2-diarylindole sont caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) :

15



20

Formule (I)

dans laquelle :

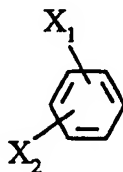
R représente :

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical halogéno alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement $-NH_2$,

25

A représente :

- un cycle aromatique :



30

dans lequel X_1 et X_2 représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- 5 - un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical trifluorométhyle,
- un radical $(CH_2)_n R_1 R_2$ dans lequel
 - n est un nombre entier de 0 à 2,
 - R_1 et R_2 représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical
- 10 - un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement SO_2R , R ayant la même signification que ci-dessus,
- ou encore X_1 et X_2 forment ensemble un groupement méthylène dioxy,

A peut également représenter un hétérocycle thiophène ou pyridine

15 Y_1 et Y_2 représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement SO_2R , R ayant la même signification que ci-dessus,
- 20 Y_3 représente :
- l'atome d'hydrogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone.

25 Dans la description et les revendications, on entend par alkyle inférieur une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée. Un radical alkyle inférieur est par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle.

Par radical halogénoalkyle inférieur, on entend un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone dont 1 à 7 atomes d'hydrogène ont été substitués par 1 à 7
30 atomes d'halogène. Un radical halogénoalkyle inférieur est par exemple un

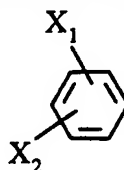
radical trifluorométhyle, un radical trifluoro-2,2,2 éthyle, un radical pentafluoroéthyle, un radical difluoro-2,2 trifluoro 3,3,3 propyle, un radical heptafluoropropyle, un radical chlorométhyle ou bromométhyle.

On entend par halogène un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor.

5 Avantageusement, les dérivés conformes à l'invention sont les dérivés de formule (I) précitée dans laquelle :

R représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

A représente un noyau aromatique:



10

dans lequel X₁ et X₂ représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- 15 - un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical (CH₂)_nN R₁ R₂ dans lequel :
 - n est égal à 1,
 - R₁ et R₂ représentent un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone.

20 A représente un hétérocycle thiophène,

Y₁ et Y₂ représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- 25 - un groupement SO₂R, R ayant la même signification que ci-dessus,

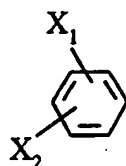
Y₃ représente:

- l'atome d'hydrogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone.

30

Avantageusement, dans le cadre de la présente invention, on utilisera un composé de formule (I) dans laquelle, l'une au moins des conditions suivantes est réalisée :

- 5 - R représente un radical méthyle,
 - A représente un noyau aromatique:

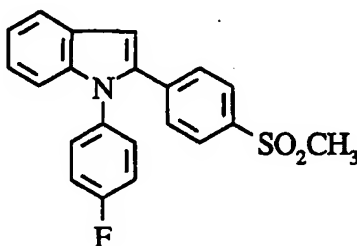


10 dans lequel :

- X₁ représente l'atome d'hydrogène, l'atome de fluor, l'atome de chlore ou un radical méthyle,
 - X₂ représente l'atome d'hydrogène,
 - Y₁ représente l'atome d'hydrogène,
 15 - Y₂ représente l'atome d'hydrogène,
 - Y₃ représente l'atome d'hydrogène.

Les composés de l'invention particulièrement préférés sont les composés suivants :

20 1-(4-fluorophényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

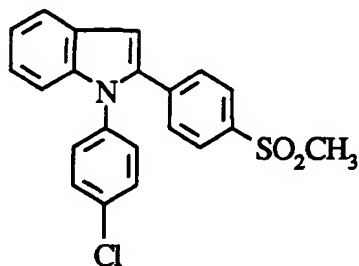


25

30

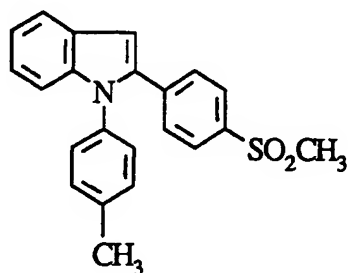
1-(4-chlorophényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

5



1-(4-méthylphényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

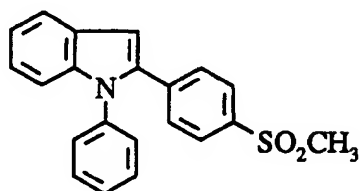
10



15

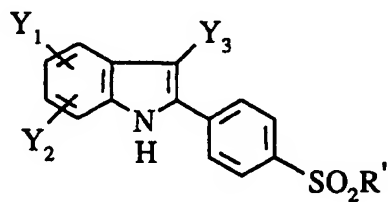
1-phényl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

20



Les composés de l'invention de formule (I) peuvent être obtenus à partir de dérivés de formule (II)

25



30

Formule (II)

dans laquelle

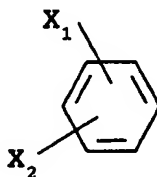
Y_1 , Y_2 et Y_3 sont définis comme ci-dessus et R' représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes ou un radical halogénoalkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

5 par réaction avec les composés de formule (III)



Formule (III)

10 où A représente un noyau aromatique



15 dans lequel X_1 et X_2 sont définis comme ci-dessus ou un hétérocycle thiophène ou pyridine,

et où X représente un atome d'halogène, par chauffage dans un solvant organique comme la N-méthyl pyrrolidone par exemple à une température comprise entre 150 et 220°C en présence d'une base comme le carbonate de sodium par exemple et de catalyseur métallique comme des sels de cuivre par exemple, selon les conditions décrites dans la littérature, illustrées par exemple par les références suivantes :

Khan, M.A.; Rocha, E.K. Chem Pharm Bull 1977, 3110.

Unangst, P.C.; Conner, D.T. ; Stabler, S.R. et Weikert, R.J. J.Het.Chem 1987, 814

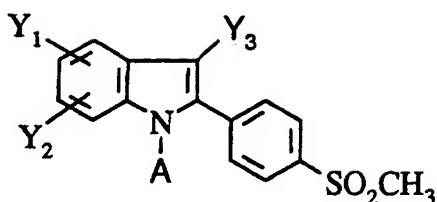
25 Unangst, P.C.; Connor, D.T. et Stabler, S.R. J.Het.Chem 1987, 818.

Saleha, S. ; Siddiqui A. A. ; Khan, N. H. Ind. J. Chem 1980, Vol.19B, 198, p.81.

Les composés de l'invention de formule (I) où R représente un groupement NH_2 peuvent être obtenus à partir de dérivés de formule (I) dans laquelle Y_1 , Y_2 ,

30 Y_3 et A sont définis comme ci-dessus, et où R représente le groupement méthyle

8



5

Formule (I, R = CH₃)

10

par l'une quelconque des méthodes de transformation des méthylsulfones en sulfonamides connues de la littérature comme par exemple celle décrite dans Tetrahedron Letters, 1994, Vol. 39, n°35, 7201 et qui consiste à faire réagir les méthylsulfones avec une base et un trialkyl borane dans un solvant organique comme le tétrahydrofurane au reflux suivi de l'action de l'hydroxyamine O-sulfonique.

15

Les composés de formule (II) sont obtenus par synthèse classique des indoles telle que décrit dans la littérature aux références :

E. Fischer, F. Jourdan, Ber. 1883, 16, 2241,

E. Fischer, O. Hess, Ber. 1884, 17, 559,

B. Robinson, Chem. Rev. 1963, 63, 372,

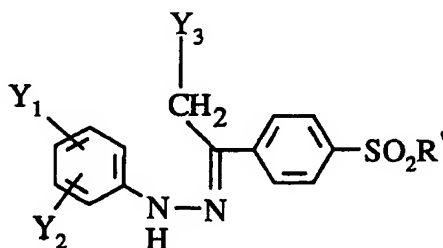
B. Robinson, Chem. Rev. 1969, 69, 227,

B. Robinson, The Fisher Indole Synthesis (Wiley, New York, 1982)

20

à partir de dérivés hydrazones de formule (IV)

25

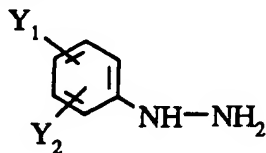


Formule (IV)

30

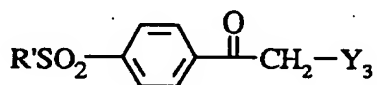
dans laquelle Y₁, Y₂ et Y₃ et R' sont définis comme ci-dessus, par chauffage en présence d'un catalyseur tel que le chlorure de zinc ou d'autres acides de Lewis ou encore d'acide protonné tel que l'acide sulfurique ou polyphosphorique (PPA).

Les composés de formule (IV) sont obtenus classiquement par condensation d'hydrazine de formule (V)



Formule (V)

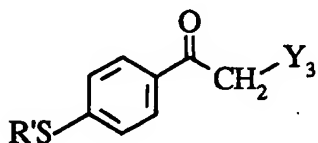
dans laquelle Y_1 et Y_2 sont définis comme ci-dessus avec des cétones de formule (VI)



Formule (VI)

dans laquelle Y_3 et R' sont définis comme ci-dessus.

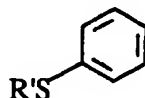
Les dérivés de formule (VI) sont préparés à partir de composés de formule (VII)



Formule (VII)

dans laquelle Y_3 et R' sont définis comme ci-dessus par réaction d'oxydation par un péroxyde tel que l'acide m-chlorobenzoïque dans un solvant organique comme le dichlorométhane ou par un agent d'oxydation minéral comme le permanganate de potassium ou le perborate de sodium dans un solvant tel que l'acide acétique.

Les composés de formule (VII) où R' et Y₃ sont définis comme ci-dessus sont préparés à partir de dérivés de formule (VIII)

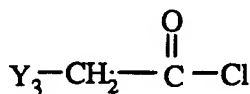


5

Formule (VIII)

dans laquelle R' est défini comme ci-dessus,
par une réaction de Friedel et Craft en présence de AlCl₃ ou d'un autre acide de Lewis avec le chlorure d'acide de formule (IX)

10



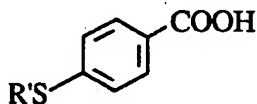
Formule (IX)

15

dans laquelle Y₃ est défini comme ci-dessus.

Dans le cas où Y₃ représente l'atome d'hydrogène, les composés acétophénone de formule (VII) pourront être obtenus également par la méthode décrite dans Organic Synthesis Coll. Vol. 4, 1963, p. 708 à partir des acides connus dans la littérature et de formule (X),

20



Formule (X)

25

dans laquelle R' a la même signification que ci-dessus.

Cette méthode consiste à faire réagir le chlorure des acides de formule (X) avec l'éthoxymagnesiumdiéthylmalonate.

30

Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus sont des inhibiteurs de cyclooxygénase-2 et sont doués d'une très bonne activité anti-inflammatoire et analgésique associée à une excellente tolérance en particulier gastrique.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus.

5 Ainsi, l'invention couvre également une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que précédemment défini éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

10 Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale, par voie transdermique, par voie oculaire, par voie nasale ou par voie auriculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les 15 suppositoires, les préparations injectables, les systèmes transdermiques, les collyres, les aérosols et sprays et les gouttes auriculaires. Elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif, constitué par une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) défini comme ci-dessus peut y être incorporé à des excipients habituellement employés 20 dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, la polyvidone, les dérivés de la cellulose, le beurre de cacao, les glycérides semi-synthétiques, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les gels de silicone, certains 25 polymères ou copolymères, les conservateurs, arômes et colorants.

L'invention couvre encore une composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique permettant notamment de traiter favorablement les phénomènes inflammatoires et la douleur caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I)

précitée éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

5 Selon un mode de réalisation, on prépare une composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique permettant notamment de traiter favorablement les différentes inflammations et la douleur.

Selon une variante de réalisation, on prépare une composition formulée sous forme de gélules ou de comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg. On pourra également utiliser des formulations sous forme de suppositoires, pommades, crèmes, gels, 10 des préparations en aérosols, des préparations transdermiques ou des emplâtres.

L'invention couvre encore un procédé de traitement thérapeutique des mammifères, caractérisé en ce qu'on administre à ce mammifère une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) telle que précédemment définie. Selon une variante de réalisation de ce procédé de 15 traitement, le composé de formule (I), soit seul, soit en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable, est formulé en gélules ou en comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg pour l'administration par voie orale, ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg ou encore sous forme de suppositoires, pommades, crèmes, gels ou de préparations en aérosols.

20 Ce procédé permet notamment de traiter favorablement les phénomènes inflammatoires et la douleur.

En thérapeutique humaine et animale, les composés de formule (I) peuvent être administrés seuls ou en association avec un excipient physiologiquement acceptable sous forme quelconque, en particulier par voie orale sous forme de 25 gélules ou de comprimés ou par voie parentérale sous forme de soluté injectable. D'autres formes d'administration comme suppositoires, pommades, crèmes, gels ou des préparations en aérosols peuvent être envisagées.

Comme il ressortira clairement des essais de pharmacologie donnés en fin de description, les composés selon l'invention peuvent être administrés en 30 thérapeutique humaine dans les indications précitées par voie orale sous forme de

comprimés ou gélules dosés de 1 mg à 1000 mg ou par voie parentérale sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises journalières pour un adulte de poids moyen 60 à 70 kg.

5 En thérapeutique animale la dose journalière utilisable se situe entre 0,1 mg et 100 mg par kg.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre de quelques exemples nullement limitatifs, mais donnés à titre d'illustration.

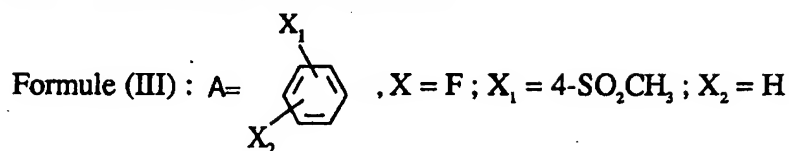
10

15

20

25

30

Exemple 1 : 4-(méthylsulfonyl) fluorobenzène

5

Dans un mélange de 150 ml de fluorobenzène et 58.3 g (0.4 mol) d'AlCl₃, introduire goutte à goutte 50 g (0.44 mol) de chlorure d'acide méthane sulfonique. Porter au reflux pendant 7 h. Couler le milieu réactionnel dans un mélange d'eau et de glace. Extraire au dichlorométhane. Laver les phases organiques réunies avec une solution de bicarbonate de sodium. Sécher sur MgSO₄. Concentrer.

10

Le solide blanc obtenu est purifié par recristallisation dans l'eau pour donner 46.9 g de 4-(méthylsulfonyl)fluorobenzène.

Formule brute : C₇H₇FO₂S

15

Point de fusion : 73°C.

Exemple 2 : 4-(méthylsulfonyl)acétophénone

Formule (VI) : Y₃ = H ; R' = CH₃

20

Méthode A :**Exemple 2a : Ethoxy magnésium diéthylmalonate**

25

Additionner goutte à goutte un mélange de 2.7 ml d'éthanol et 0.3 ml de CCl₄ sur 2.9 g (0.12 mol) de magnésium dégraissé à l'éther. Introduire goutte à goutte 41 ml d'éther anhydre puis 20 g (0.125 mol) de malonate d'éthyle en maintenant le reflux des solvants sans chauffage. En fin d'addition, chauffer au reflux pendant 5 h jusqu'à la disparition complète du magnésium.

Le composé est utilisé sans purification dans l'étape suivante.

30

Exemple 2b : 4-(méthylsulfonyl) acétophénone

Formule (VI) : $Y_3 = H$; $R' = CH_3$

5 Additionner 22.6 g de chlorure de l'acide 4-méthylsulfonyl benzoïque
(obtenu à partir de 20 g d'acide 4-méthylsulfonyl benzoïque portés au reflux 3 h
en présence de 15 ml de $SOCl_2$; 150 ml de toluène et quelques gouttes de
pyridine. L'excès de toluène et de $SOCl_2$ est distillé, le résidu repris à l'éther
isopropylique pour donner 22.6 g d'un solide blanc de point de fusion $129^\circ C$) en
10 solution dans 200 ml de benzène chaud sur 28 g de éthoxy magnésium
diéthylmalonate obtenu selon l'exemple 2a.

 L'ensemble est chauffé 30 mn au bain-marie. Après refroidissement,
introduire 18 ml de H_2SO_4 concentré dilué avec 150 ml d'eau. Agiter 1 h.
Décanter. Laver la phase organique à l'eau jusqu'à ce que le pH devienne neutre.
15 Sécher sur $MgSO_4$ et concentrer. L'huile obtenue est reprise dans un mélange de
100 ml de HCl concentré, 100 ml d'acide acétique et 50 ml d'eau. Porter au reflux
3 h. Diluer avec 500 ml d'eau . Extraire au chloroforme. Réunir les phases
organiques, les laver avec une solution de bicarbonate de sodium puis sécher sur
 $MgSO_4$ et concentrer.

20 On obtient ainsi 15.1 g de 4-(méthylsulfonyl) acétophénone.

Formule brute : $C_9H_{10}O_3S$

Point de fusion : $127^\circ C$.

Methode B :

25 **Exemple 2c : 4-(méthylthio) acétophénone**

Formule (VII) : $R' = CH_3$; $Y_3 = H$

30 Dans un mélange de 100 g (0.8 mol) de thioanisole, 750 ml de CH_2Cl_2 et
63 ml (0.9 mol) d'acétylchlorure refroidit au préalable à $0^\circ C$, additionner par

spatule 123 g (0.92 mol) d' AlCl_3 de sorte que la température n'excède pas 10°C . Laisser le mélange sous agitation 1 h à température ambiante. Porter 1 h à 40°C puis couler sur 800 ml d'un mélange glace / eau. Décanter. Extraire au CH_2Cl_2 . Réunir les phases organiques. Laver à l'eau puis sécher sur MgSO_4 et concentrer
5 pour obtenir 117.1 g de 4-(méthylthio) acétophénone.

Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$

Point de fusion : 80°C .

Exemple 2d : 4-(méthylsulfonyl) acétophénone

10

Formule (VI) : $\text{R}' = \text{CH}_3$; $\text{Y}_3 = \text{H}$

Introduire 152 g (0.96 mol) de KMnO_4 en solution dans 3.5 l d'eau à un mélange de 171.1 g (0.7 mol) de 4-(méthylthio)acétophénone préparés à
15 l'exemple 2c et 292 ml d'acide acétique. Additionner 2.3 l d'eau. Laisser la température de la réaction revenir à la température ambiante. Ajouter goutte à goutte une solution saturée de sulfite de sodium jusqu'à ce que la solution soit décolorée. Laisser une nuit à température ambiante. Filtrer le solide obtenu et laver abondamment à l'eau. Recristalliser dans l'éthanol 95 % pour obtenir 91.5 g
20 de 4-(méthylsulfonyl) acétophénone.

Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$

Point de fusion : 126°C .

Selon le mode opératoire de l'exemple 2c et 2d et en utilisant le chlorure
25 d'acide approprié, le composé de l'exemple 3 a été préparé.

Exemple 3 : 1-[4-(méthylsulfonyl)phényl]propan-one

Formule (VI) : $\text{R}' = \text{CH}_3$; $\text{Y}_3 = \text{CH}_3$

30

Formule brute : $C_{10}H_{12}O_2S$

Point de fusion : $107^{\circ}C$.

Exemple 4 : 4-(méthylsulfonyl) acétophénone phénylhydrazone

5

Formule (IV) : $R' = CH_3$; $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$

10

Un mélange de 15.1 g (0.076 mol) de 4-(méthylsulfonyl) acétophénone préparé à l'exemple 2b ou 2d , 86 ml (0.088 mol) de phényl hydrazine et 80 ml de toluène est porté au reflux pendant 4 h. L'eau formée lors de la réaction est éliminée grâce à un Dean Stark. On obtient 20.7 g de 4-(méthylsulfonyl) acétophénone phénylhydrazone.

Formule brute : $C_{15}H_{16}N_2O_2S$

Point de fusion : $175^{\circ}C$.

15

Selon le mode opératoire de l'exemple 4, les composés des exemples 5 à 9 ont été préparés en utilisant les cétones et les hydrazines appropriées.

Exemple 5 : 4-(méthylsulfonyl) acétophénone (4-chlorophényl) hydrazone

20

Formule (IV) : $R' = CH_3$; $Y_1 = 4-Cl$; $Y_2 = Y_3 = H$

Formule brute : $C_{15}H_{15}ClN_2O_2S$

Point de fusion : $163^{\circ}C$.

25

Exemple 6 : 4-(méthylsulfonyl) acétophénone 4-(méthylsulfonyl) phényl hydrazone

Formule (IV) : $R' = CH_3$; $Y_1 = 4-SO_2CH_3$; $Y_2 = Y_3 = H$

30

Formule brute : $C_{16}H_{18}N_2O_4S$

Point de fusion : 285°C.

Exemple 7 : 1-[4-(méthylsulfonyl)phényl]propanone phényl hydrazone

5

Formule (IV) : $R' = CH_3$; $Y_1 = Y_2 = H$; $Y_3 = CH_3$

Formule brute : $C_{16}H_{18}N_2O_2S$

Point de fusion : 149°C.

10

Exemple 8 : 4-(méthylsulfonyl) acétophénone 3,5-dichlorophényl hydrazone

Formule (IV) : $R' = CH_3$; $Y_1 = 3-Cl$ $Y_2 = 5-Cl$; $Y_3 = H$

15

Formule brute : $C_{15}H_{14}Cl_2N_2O_2$

Point de fusion : 218-219°C.

Exemple 9 : 4-(méthylsulfonyl) acétophénone (4-méthylphényl) hydrazone

20

Formule (IV) : $R' = CH_3$; $Y_1 = 4-CH_3$ $Y_2 = Y_3 = H$;

Formule brute : $C_{16}H_{18}N_2O_2S$

Point de fusion : 204°C.

25

Exemple 10 : 2-[4-méthylsulfonyl)phényl]indole

Formule (II) : $R' = CH_3$; $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$

30

Additionner par portion 87.3 g (0.3 mol) de 4-méthylsulfonyl acétophénone phénylhydrazone préparé à l'exemple 4 dans 613 g d'acide polyphosphorique (PPA) chauffé au préalable à 40°C. La température de ce mélange est maintenue à 100°C pendant 1 h puis 10 mn à 135°C. Ajouter goutte à goutte 345 ml d'eau en maintenant la température à environ 80°C. Laisser refroidir. Neutraliser avec 1300 ml de KOH à 50 %. Filtrer le précipité, laver à l'eau et sécher. Recristalliser dans le méthoxyéthanol pour obtenir 40.8 g de 2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole.

Formule brute : $C_{15}H_{13}NO_2S$

Point de fusion : 250°C

Un deuxième jet de 34.1 g peut être obtenu par concentration des eaux-mères.

Selon l'exemple 10 et en utilisant les hydrazones appropriés, les composés des exemples 11 à 15 ont été préparés.

Exemple 11 : 5-chloro 2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

Formule (II) : $R' = CH_3$; $Y_1 = 5-Cl$; $Y_2 = Y_3 = H$

Formule brute : $C_{15}H_{12}ClNO_2S$

Point de fusion : 246°C

Exemple 12 : 5-(méthylsulfonyl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

Formule (II) : $R' = CH_3$; $Y_1 = 5-SO_2CH_3$; $Y_2 = Y_3 = H$

5

Formule brute : $C_{16}H_{15}NO_4S_2$

Point de fusion : 325°C.

Exemple 13 : 3-méthyl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

10

Formule (II) : $R' = CH_3$; $Y_1 = Y_2 = H$; $Y_3 = CH_3$

Formule brute : $C_{16}H_{15}NO_2S$

Point de fusion : 184°C.

15

Exemple 14 : 4,6-dichloro-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

Formule (II) : $R' = CH_3$; $Y_1 = 4-Cl$; $Y_2 = 6-Cl$; $Y_3 = H$

Formule brute : $C_{15}H_{11}Cl_2NO_2S$

20

Point de fusion : 263-264°C

Exemple 15 : 5-méthyl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

Formule (II) : $R' = CH_3$; $Y_1 = 5-CH_3$; $Y_2 = Y_3 = H$

25

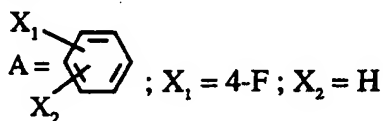
Formule brute : $C_{16}H_{15}NO_2S$

Point de fusion : 249°C.

30

Exemple 16 : 1-(4-fluorophényl)-2-[4-(méthylsulfonylphényl)]indoleFormule (I) : $R = CH_3$; $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$;

5

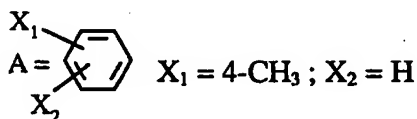


Un mélange de 5 g (0.018 mol) de 2-[4-(méthylsulfonyl)phényl] indole obtenu à l'exemple 10, 6.7 ml (0.061 mol) de 4-fluorobromobenzène, 50 ml de N-méthylpyrrolidone (NMP), 2.1 g de Na_2CO_3 (0.02 mol) et 5.7 g (0.02 mol) de Cu_2Br_2 est chauffé à 200°C sous atmosphère d'azote pendant 7 h. La réaction est contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM). Rajouter 3 ml de 4-fluorobromobenzène et continuer la réaction pendant 5 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est coulé dans un mélange de 70 ml d'eau et de 10 ml d'éthylène diamine. Ajouter de l'acétate d'éthyl. Filtrer sur célite pour éliminer les sels de cuivre. Extraire à l'acétate d'éthyle. Réunir les phases organiques, laver à l'eau jusqu'à pH neutre puis sécher sur $MgSO_4$ et concentrer.

En utilisant le mode opératoire de l'exemple 16, les composés des exemples 17 à 27 ont été préparés.

Exemple 17: 1-(4-méthylphényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indoleFormule (I) : $R = CH_3$; $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$;

25



Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant Toluène 95 % / Acétate d'éthyle 5 %).

30

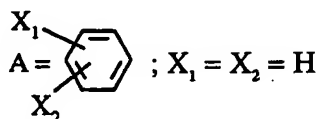
Formule brute : $C_{22}H_{19}NO_2S$

Point de fusion : $186^{\circ}C$.

Exemple 18 : 1-phényl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

5

Formule (I) : $R = CH_3$; $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$;



10

Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant Toluène 95 % / Acétate d'éthyle 5 %).

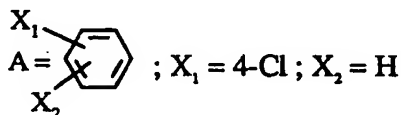
Formule brute : $C_{21}H_{17}NO_2S$

Point de fusion : $175^{\circ}C$.

15

Exemple 19 : 1-(4-chlorophényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

Formule (I) : $R = CH_3$; $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$;



20

Purifié par trois chromatographies sur gel de silice successives (éluant : Toluène 90 % / Acétate d'éthyle 10 %, puis Toluène 95 % / Acétate d'éthyle 5 % et enfin chloroforme 95 % / isopropylamine 5 %) puis recristallisé dans l'acétonitrile.

25

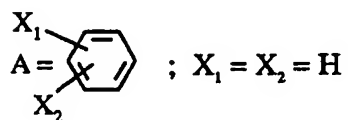
Formule brute : $C_{21}H_{16}ClNO_2S$

Point de fusion : $174^{\circ}C$.

Exemple 20 : 5-(méthylsulfonyl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-1-phényl indole

30

Formule (I) : $R = CH_3$; $Y = 5-SO_2CH_3$, $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$;



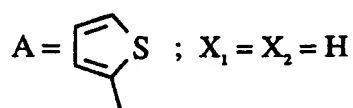
5 Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant Toluène 95 % / Acétate d'éthyle 5 %).

Formule brute : $C_{22}H_{19}NO_4S$

Point de fusion : $238^\circ C$.

10 **Exemple 21 : 1-(2-thiényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (I) : $R = CH_3$; $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$;



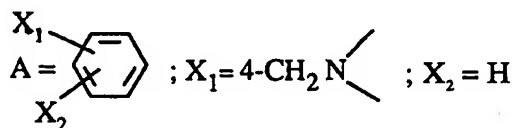
15 Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Toluène 80 % / Acétate d'éthyle 20 %) et par recristallisation dans 5 volumes d'acétonitrile.

Formule brute : $C_{19}H_{12}NO_2S_2$

20 Point de fusion : $168^\circ C$.

Exemple 22 : 1-[4-(N,N-diméthylaminométhyl)phényl]-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

25 Formule (I) : $R = CH_3$; $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$;



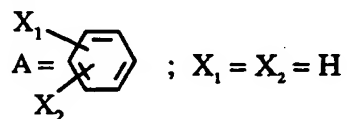
30

Purifié par deux chromatographies sur gel de silice (éluant CH_2Cl_2 95 % / Acétone 5 %, puis CHCl_3 95 % / isopropylamine 5 %) et recristallisé dans l'acétonitrile.

5 Formule brute : $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$
Point de fusion : 147°C

Exemple 23 : 3-méthyl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-1-phényl indole

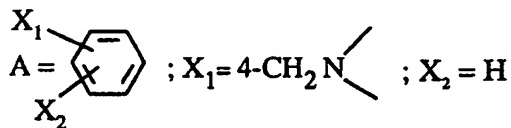
10 Formule (I) : $\text{R} = \text{CH}_3$; $\text{Y}_1 = \text{Y}_2 = \text{H}$; $\text{Y}_3 = \text{CH}_3$;



Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NSO}_2$
15 Point de fusion : 224°C .

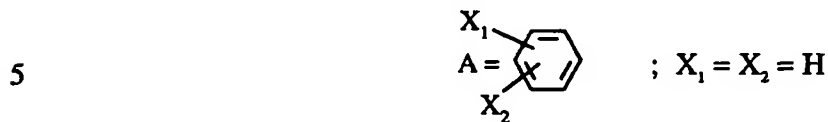
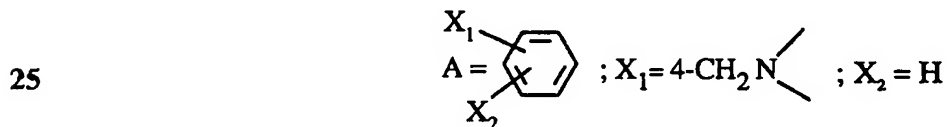
Exemple 24 : 1-[4-(N,N-diméthylaminométhyl)phényl]-3-méthyl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

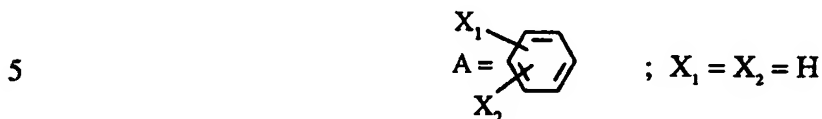
20 Formule (I) : $\text{R} = \text{CH}_3$; $\text{Y}_1 = \text{Y}_2 = \text{H}$; $\text{Y}_3 = \text{CH}_3$;



Purifié par deux chromatographies sur gel de silice successives (éluant
25 CH_2Cl_2 80 %, Acétone 20 % et CH_2Cl_2 95 % ; Méthanol 5 %)

Formule brute : $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$
Point de fusion : 196°C .

Exemple 25 : 5-méthyl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-1-phényl indoleFormule (I) : $R = CH_3$; $Y_1 = 5-CH_3$; $Y_2 = Y_3 = H$,Formule brute : $C_{22}H_{19}NO_2S$ Point de fusion : $152^\circ C$.**Exemple 26 : 2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-1-(3-pyridyl)indole**Formule (I) : $R = CH_3$; $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$;Formule brute : $C_{20}H_{16}NO_2S$ Point de fusion : $171^\circ C$.**Exemple 27 : 4,6-dichloro-1-[4-(N,N-diméthylaminométhyl)phényl]-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**Formule (I) : $R = CH_3$; $Y_1 = 4-Cl$; $Y_2 = 6-Cl$; $Y_3 = H$;Formule brute : $C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_2S$ Point de fusion : $138^\circ C$.

Exemple 28 : 4-(1-phényl-2-indolyl)benzène sulfonamideFormule (I) : $R = \text{NH}_2$; $Y_1 = Y_2 = Y_3 = \text{H}$;

Une solution de 16.6 g (0.048 mol) de 2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-1-phényl indole préparé à l'exemple 18, et 200 ml de THF anhydre est refroidi à 0°C. Ajouter goutte à goutte, 20 ml (0.06 mol) d'une solution 3M de chlorure de méthyl magnésium dans le THF.

10

Laisser remonter la température à l'ambiante. Après 30 mn de réaction, refroidir à nouveau à 0°C pour introduire goutte à goutte 72 ml (0.072 mol) d'une solution 1M de tributylborane dans le THF. Laisser remonter la température à l'ambiante. Après 30 mn de réaction, porter le mélange au reflux pendant 18 h. Le milieu réactionnel est à nouveau refroidi à 0°C pour introduire une solution de 27.5 g d'acétate de sodium, 18.9 g d'acide hydroxylamine-O-sulfonique et 120 ml d'eau.

15

Laisser réagir 3 h à température ambiante. Décanter, diluer la phase organique avec de l'acétate d'éthyle. Laver avec une solution saturée de NaHCO_3 , puis de NaCl . Sécher sur MgSO_4 et concentrer. Le composé obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant CHCl_3 , 95 % / isopropylamine 5 %) et recristallisé dans le toluène pour donner 3.6 g de 4-(1-phényl-2-indolyl)benzène sulfonamide.

20

Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

25 Point de fusion : 172°C.

Selon le mode opératoire de l'exemple 4, le composé de l'exemple 29 a été préparé.

30

Exemple 29 : 4-(méthylsulfonyl acétophénone)-2,4-difluorophényl hydrazone

Formule (IV) : $R' = CH_3$; $Y_1 = 2-F$; $Y_2 = 4-F$; $Y_3 = H$

Formule brute : $C_{15}H_{14}F_2O_2S$

Point de fusion : $170^{\circ}C$.

5

Selon le mode opératoire de l'exemple 10, le composé de l'exemple 30 a été préparé.

10 Exemple 30 : 5,7-difluoro-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

Formule (II) : $R' = CH_3$; $Y_1 = 5-F$; $Y_2 = 7-F$; $Y_3 = H$

Formule brute : $C_{15}H_{11}F_2NO_2S$

Point de fusion : $252-254^{\circ}C$.

15

20

25

30

PHARMACOLOGIE

Inhibition des activités enzymatiques COX1 et COX2

- 5 La molécule étudiée est préincubée pendant 10 minutes à 25°C avec 2U de COX1 (enzyme purifiée de vésicules séminales de bélier) ou 1U de COX2 (enzyme purifiée de placenta de mouton). L'acide arachidonique (6 μ M pour la COX1, 4 μ M pour la COX2) est ajouté dans le milieu réactionnel et une incubation de 5 minutes à 25°C est réalisée. Au terme de l'incubation, la réaction enzymatique est
10 arrêtée par un ajout de HCl 1N et la PGE2 produite est dosée par EIA.

Les résultats sont exprimés sous forme de pourcentage d'inhibition des activités enzymatiques COX1 et COX2, et correspondent à des moyennes \pm écarts-types à la moyenne de 4 déterminations.

15

20

Exemple	% d'inhibition de l'activité COX 2		% d'inhibition de l'activité COX 1	
	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁷ M
16	83 \pm 2	29 \pm 2	36 \pm 14	4 \pm 4
17	89 \pm 2		29 \pm 5	2 \pm 2
18	88 \pm 2		23 \pm 6	2 \pm 2
19	95 \pm 0			

25

TOXICOLOGIE

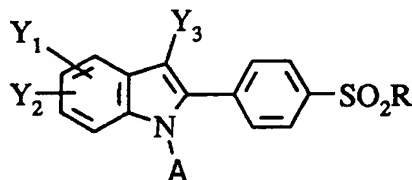
Les premières études de toxicologie réalisées montrent que les produits des exemples n'induisent aucun effet délétère après absorption orale chez le rat de doses pouvant aller jusqu'à 300 mg/kg.

30

REVENDICATIONS

1. Dérivés de 1,2-diarylindole caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I):

5



Formule (I)

10

dans laquelle :

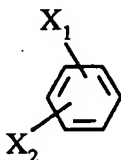
R représente :

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical halogéno alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement -NH_2 ,

15

A représente :

- un cycle aromatique :



dans lequel X_1 et X_2 représentent indépendamment :

20

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical trifluorométhyle,
- un radical $(\text{CH}_2)_n \text{N R}_1 \text{ R}_2$ dans lequel

25

-n est un nombre entier de 0 à 2,

- R_1 et R_2 représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
 - un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
 - un groupement SO_2R , R ayant la même signification que ci-dessus,
- ou encore X_1 et X_2 forment ensemble un groupement méthylène dioxy,

30

A peut également représenter un hétérocycle thiophène ou pyridine

Y_1 et Y_2 représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement SO_2R , R ayant la même signification que ci-dessus,

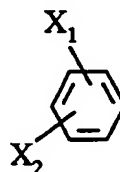
Y_3 représente:

- l'atome d'hydrogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone.

2. Dérivés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que :

R représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

A représente un cycle aromatique:



dans lequel X_1 et X_2 représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical $(CH_2)_n N R_1 R_2$ dans lequel :

- n est égal à 1,

- R_1 et R_2 représentent un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

A représente un hétérocycle thiophène.

Y_1 et Y_2 représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement SO_2R , R ayant la même signification que ci-dessus,

Y_3 représente:

- l'atome d'hydrogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone.

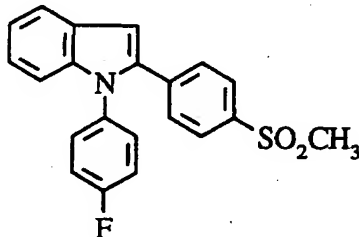
5 3. Dérivés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que R représente le radical méthyle.

4. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que X_1 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou le radical méthyle et X_2 représente l'atome d'hydrogène.

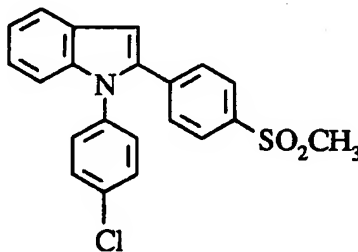
10 5. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que Y_1 et Y_2 représentent l'atome d'hydrogène.

6. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les composés suivants :

15 1-(4-fluorophényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole



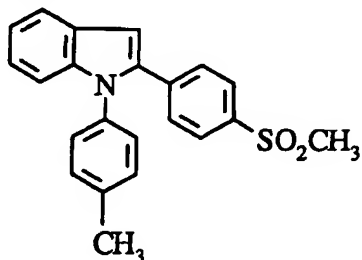
20 1-(4-chlorophényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole



30

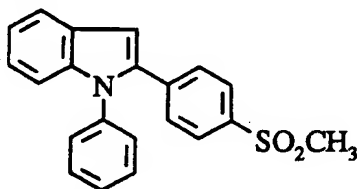
1-(4-méthylphényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

5



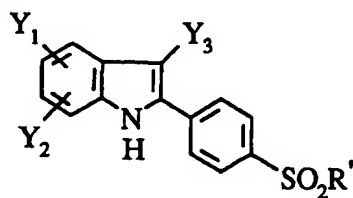
1-phényl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

10



15 7. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'un composé de formule (II)

20




dans laquelle Y_1 , Y_2 , Y_3 sont tels que définis à la revendication 1 et R' représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical halogénoalkyle de 1 à 6 atomes de carbone

25

avec un composé de formule (III)

$A-X$

dans laquelle A représente un noyau aromatique , X_1 et X_2 étant

30

- tels que définis à la revendication 1 ou un hétérocycle pyridine ou thiophène et X représente un atome d'halogène, par chauffage dans un solvant organique comme la N-méthyl pyrrolidone par exemple à une température comprise entre 150 et 220°C en présence d'une base comme le carbonate de sodium par exemple et de catalyseur métallique comme des sels de cuivre par exemple ; les composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupement $-NH_2$ pouvant être préparés à partir des composés de formule (I) dans laquelle R représente le radical méthyle par action d'une base et de trialkyl borane dans un solvant organique comme le tétrahydrofurane au reflux suivi de l'action de l'hydroxyamine O-sulfonique.
8. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.
9. Composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique, caractérisée en ce qu'elle renferme une quantité pharmaceutiquement efficace d'un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 ou 9 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de gélules, de comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg

INSTITUT NATIONAL

RAPPORT DE RECHERCHE

PRELIMINAIRE

de la
PROPRIETE INDUSTRIELLEétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFA 532448
FR 9609741

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	WO 96 06840 A (MERCK FROSST CANADA INC.) * exemples 4,5 *	1,8,9
A	--- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39, no. 9, - 26 Avril 1996 WASHINGTON US, pages 1846-1856, XP000671391 JAMES J. LI ET AL: "Novel terphenyls as selective cyclooxygenase-2 inhibitors ..." * figure 1; tableaux 2,3 *	1,8,9
A	--- US 5 510 368 A (MERCK FROSST CANADA INC.) * revendications *	1,8,9
A	--- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 20, - 29 Septembre 1995 WASHINGTON US, pages 3895-3901, XP002030129 WENDELL WILKIE WILKERSON ET AL: "Antiinflammatory 4,5-diarylpyrroles. 2. Activity as a function of cyclooxygenase-2 inhibition" * page 3895 - page 3896 *	1,8,9
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
24 Avril 1997		Van Bijlen, H
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

THIS PAGE BLANK (USPTO)